

(51)

Int. Cl.:

C 07 d. 33/34

(61)

E 782-01

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.: 12 p. 1/10



(10)

Offenlegungsschrift 2 311 570

(11)

Aktenzeichen: P 23 11 570.0

(21)

(22)

Anmeldetag: 8. März 1973

(43)

Offenlegungstag: 13. September 1973

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 10. März 1972 30. Juni 1972 21. Oktober 1972 5. Februar 1973

(33)

Land: Großbritannien

(31)

Aktenzeichen: 11251-72 30635-72 48593-72 5531-73

(54)

Bezeichnung: 4-Aminochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: John Wyeth & Brother Ltd., Taplow, Maidenhead, Berkshire (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Berg, W. J., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Stapi, O. F., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt: Archibald, John Leheup, Winsor; Boyle, Terry; Saunders, John; Maidenhead, Berkshire (Großbritannien)

2311570

Dr. Berg Dipl.-Ing. Staaf, 8 München 80, Mauerkircherstraße 45

Ihr Zeichen

Ihr Schreiben

បណ្ឌីរ និមិត្តវឌ្ឍ

Datum - 8. März 1973

Anwaltsakte 25 537

Be/Sch

John Wyeth & brother Limited

Berkshire / England

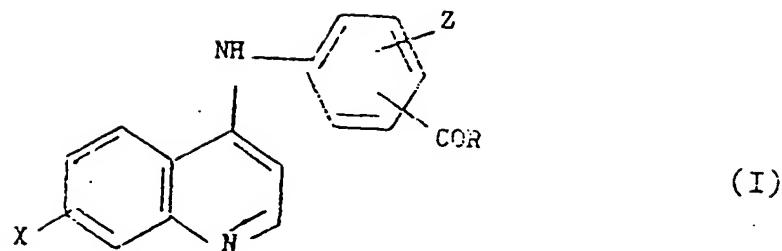
"4-Aminochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen"

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Aminochinolin-derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Die Erfindung schaft 4-Aminochinolinderivate der allgemeinen Formel

309837/1169

class $\mathcal{C} = \{1, 2, \dots, n\}$ of n elements.



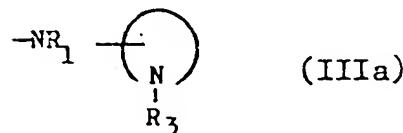
und ihre Säureadditionssalze, worin

(I) X ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe ist,

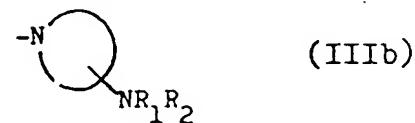
(II) Z ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Hydroxyl-, Nitro-, Amino- oder eine Mono- oder Dialkyl-substituierte Amino gruppe ist und

(III) R eine Gruppe der allgemeinen Formel

$-\text{NR}_3-\text{A}-\text{NR}_1\text{R}_2$ (II) oder



oder



ist, worin

(a) in der Formel (II) A eine Kette von 1 bis 5 Methylengruppen ist, die durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiert sein kann,

(b) in der Formel IIIa und IIIb der Ring einen Piperidin- oder Pyrrolidinring darstellt, der substituiert sein kann durch eine oder mehrere Alkylgruppen oder durch eine zweiwertige aliphatische Kette, die zwei unterschiedliche ein-

- 2 -

glieder des Piperidin- oder Pyrrolidinrings substituiert,

(c) R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Acyl- oder Arylgruppe in der Formel II oder IIIb ist, die Reste R_1 und R_2 zusammen den Diacylrest einer Dicarbonsäure oder die Reste R_1 und R_2 zusammen einen solchen zweiwertigen Rest bilden können, daß R_1R_2NH ein sekundäres cyclisches Amin mit 5 bis 7 Ringatomen ist,

(d) R_2 die oben in Verbindung mit R_1 definierte Bedeutung hat oder ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe ist und

(e) R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl- oder eine Alkylgruppe, die durch eine heterocyclische Gruppe substituiert ist, oder eine aliphatische Kette ist, die das Stickstoffringatom mit einem anderen Ringatom des in der Formel IIIa gezeigten Rings verbindet.

Es ist darauf hinzuweisen, daß in der oben angegebenen Definition R Teile beinhaltet, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, besonders beispielsweise in den Fällen, wo

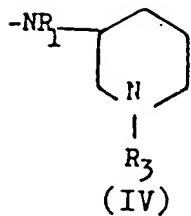
(1) R eine gerade Kette von 1 bis 5 Methylengruppen ist, wobei die Kette durch eine Methyl- oder Athylgruppe monosubstituiert ist oder

(2) R die Formel IV oder V aufweist

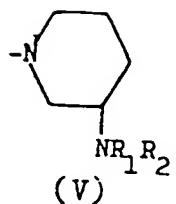
-4-

309837/1168

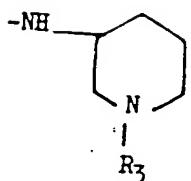
- 4 -



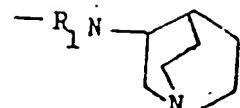
oder



zum Beispiel in den Fällen, bei denen R Gruppen der Formeln



oder



bedeutet, worin R_1 , R_2 und R_3 beispielsweise Wasserstoff oder Niedrigalkyl sein können. Die allgemeine Formel I beinhaltet sowohl Enantiomeren, worin die Verbindung ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, als auch Gemische von Enantiomeren, beispielsweise ein racemisches Gemisch der Enantiomeren. Zur Trennung der Enantiomeren sind allgemeine Verfahren der Literatur zu entnehmen.

In den Verbindungen der Erfindung ist X vorzugsweise ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, kann aber ebenso eine Trifluormethylgruppe sein. Zu Bedeutungen von Z gehören beispielsweise Wasserstoff-, Chlor-, Bromatome und Trifluormethyl-, Niedrigalkyl- oder Alkoxy- (beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- und Butoxy-), Hydroxyl-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Äthylamino-, Dimethylamino- und Diäthylamino- gruppen.

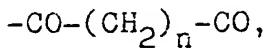
-5-

309837/1168

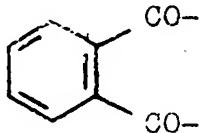
- 5 -

In der Formel I nimmt die durch -COR bezeichnete Gruppe vorzugsweise die m- oder p-Stellung, vorteilhafterweise die p-Stellung in Beziehung zur 7-(Halogen- oder Trifluormethyl)-4-chinolylaminogruppe ein.

In den Formeln II und IIIb können R_1 und R_2 getrennt vorkommen oder sie können miteinander unter Bildung eines zweiseitigen Restes verbunden sein. Der zweiseitige Rest ist ein Diacylrest einer Dicarbonsäure, beispielsweise eine Gruppe der Formel:



wohin $n = 2$ oder 3 ist, oder



oder sie können einen solchen zweiseitigen Rest bilden, daß $R_1R_2\text{NH}$ ein sekundäres cyclisches Amin mit 5 bis 7 Ringatomen, beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin oder Morpholin ist.

R_1 ist in der Formel IIIa oder getrennt von R_2 in den Formeln II oder IIIb ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Arylalkyl-, Acyl- oder eine Arylgruppe, R_2 , wenn es getrennt von R_1 in den Formeln II und IIIb auftritt, ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Arylalkyl- oder Acylgruppe und R_3 ist in den

-6-

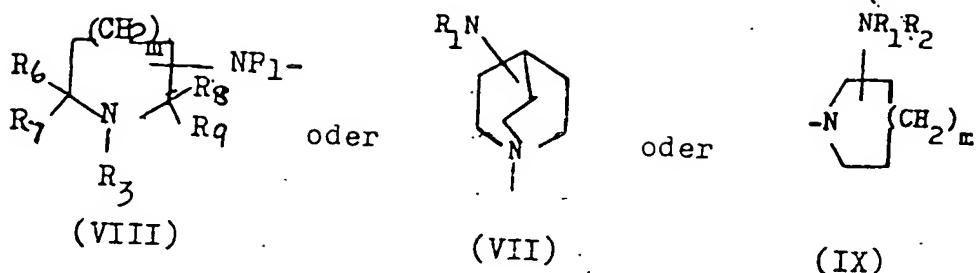
00983771168

Formeln II und IIIa ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkylgruppe oder eine aliphatische Kette, die das Stickstoffringatom mit einem anderen Ringatom des in der Formel IIIa aufgezeigten Rings verbindet. Zu solchen Gruppen gehören beispielsweise solche Gruppen, die für die Reste R_1 , R_2 oder R_3 nachfolgend beschrieben werden. Die Alkylgruppen sind wünschenswerterweise Niedrigalkylgruppen, beispielsweise Methyl-, Äthyl-, n- oder i-Propyl- und n-Butylgruppen, Arylgruppen sind im besonderen Phenyl- oder durch einen oder mehrere Substituenten substituierte Phenylgruppen. Als Substituenten für Phenylgruppen können verwendet werden Niedrigalkyl- (beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butyl-), Niedrigalkoxy- (beispielsweise Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxy-), Nitro-Gruppen, Halogenatome (vorzugsweise Chlor oder Brom), Hydroxy-, Trifluormethyl- oder Amino- (einschließlich Mono- oder Dialkylamino-, beispielsweise Dimethylaminogruppen). Aralkylgruppen sind Aryl-substituierte Alkylgruppen, worin die Alkylgruppe wünschenswerterweise eine Niedrigalkylgruppe (zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppe) ist und ihr Arylsubstituent kann eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe sein, worin einer oder mehrere Substituenten für Phenylgruppen erwähnt wurden. Zu Acylgruppen gehören im besonderen die Acylgruppen der Formel $-CO.R_5$, worin R_5 eine Alkyl- oder Arylgruppe ist. Als typische Acylgruppen können erwähnt werden beispielsweise Acetyl-, Propionyl-,

Butenoyl-, Hexenoyl-, Benzoyl- und Benzoylgruppen, die durch einen oder mehrere der oben erwähnten Substituenten für Phenyl substituiert sind. Als Alkylgruppen, die durch eine heterocyclische Gruppe substituiert sind, seien erwähnt Niedrigalkyl-, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppen, die durch Thienyl- (beispielsweise 2-Thienyl-), Furyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl- (beispielsweise 4-Pyrazolyl-), Indolyl-, Pyridyl- (beispielsweise 2- oder 4-Pyridyl-), Chinolyl-, Thiazolyl- (im besonderen 2-, 4- oder 5-Thiazolyl-), Isothiazolyl- oder Oxazolylgruppen substituiert sind.

Als Beispiele für A in der Formel II sind zu erwähnen Methylen-, Dimethylen-, Trimethylen-, Tetramethylen- und Pentamethylengruppen und ihre Mono- oder Bi-(niedrigalkyl)-substituierungsprodukte, beispielsweise die Gruppen der Formeln $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$.

Der in den Formeln IIIa und IIIb aufgezeigte Piperidin- oder Pyrrolidinring kann durch eine oder mehrere Alkylgruppen, vorzugsweise Niedrigalkylgruppen, wie beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylgruppen, substituiert sein. Als Beispiele für R, das einen Piperidin- oder Pyrrolidinring enthält, sind die Gruppen der Formeln



zu erwähnen, worin $m = 0$ oder 1 ist, die Reste R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben und die Reste R_6 , R_7 , R_8 und R_9 gleich oder verschieden und ein Wasserstoffatom oder Niedrigalkyl-, wie beispielsweise Methyl-, Athyl-, Propyl- oder Butylgruppen sein können.

Die Bezeichnung "niedrig", wie sie hier in Verbindung mit "Alkyl"- oder "Alkoxy"-gruppen verwendet wird, bedeutet, daß die Gruppe bis zu 6 Kohlenstoffatome enthält.

Beispiele für Säureadditionssalze sind solche, die aus anorganischen und organischen Säuren gebildet werden und im besonderen sind dies pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, wie das Sulfat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Nitrat, Phosphat, Sulfonat (wie Methansulfonat und p-Toluolsulfonat), Acetat, Maleat, Fumarat, Tartrat, Malonat, Citrat und Formiat.

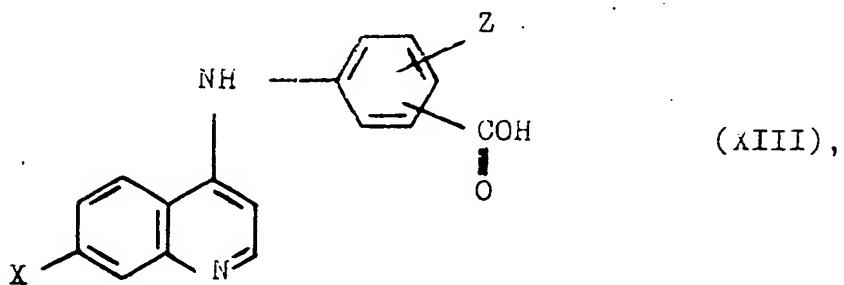
Die Verbindungen der Erfindung können durch Aufbau der Verbindung nach bekannten Reaktionen hergestellt werden. Im besonderen kann die in der Formel I als -COM aufgezeigte

- 9 -

Amidbindung durch Acylierung eines geeigneten Amins gebildet werden und ein primäres Amino-substituiertes Benzamid kann in das sekundäre Amin dadurch umgewandelt werden, daß man die 7-(Halogen- oder Trifluormethyl)-4-chinolylgruppe in bekannter Weise einführt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Säure-additionssalze, bei dem man:

(a) eine Verbindung der Formel RH, worin R die in Verbindung mit der Formel I angegebene Bedeutung hat, oder bei dem man, soweit notwendig oder gewünscht, eine entsprechende Verbindung mit einer Schutzgruppe oder eine entsprechende Verbindung mit einer aktivierten Aminogruppe acyliert mit einer Verbindung der Formel (XIII)

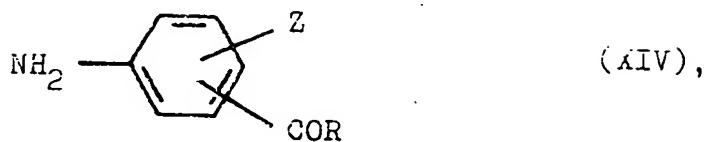


(worin X und Z die in Verbindung mit der Formel I definierten Bedeutungen haben) oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Schutzgruppe oder einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der Formel (XIII) oder deren entsprechenden Verbindung mit einer Schutzgruppe oder

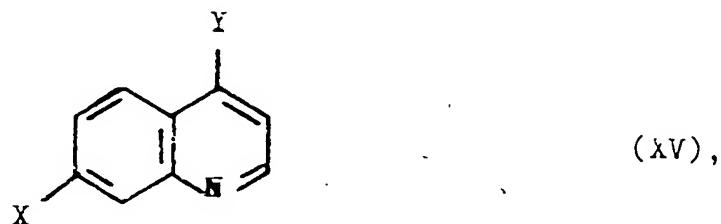
- 10 -

3098377/1168

(b) eine Verbindung der Formel XIV



(worin R und Z die in Verbindung mit der Formel I definierte Bedeutung haben) oder eine entsprechende Verbindung mit einer Schutzgruppe umsetzt, mit einer Verbindung der Formel (XV)

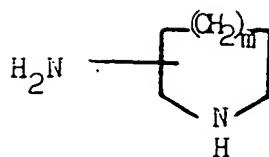


(worin X die in Verbindung mit der Formel I angegebene Bedeutung hat und Y ein Atom oder eine Gruppe ist, die durch nukleophilen Angriff mittels der Verbindung der Formel XIV verdrängbar ist), z. beispielsweise ein Jod-, Brom- oder Chloratom oder eine Organosulfonyl-, beispielsweise p-Toluolsulfonylgruppe ist. Soweit notwendig oder erwünscht, kann das Verfahren weiterhin die Entfernung einer Schutzgruppe und, wenn gewünscht, die Umwandlung der Verbindung der Formel I in Form der freien Base in die Form eines Säuresadditionssalzes oder die Umwandlung einer Verbindung der Formel I in Form des Säuresadditionssalzes in die entsprechende freie Basenform beinhalten.

Die Ausgangsmaterialien der Formel RH und der Formeln XIV und XV sind bekannte Verbindungen oder, soweit sie neu sind, nach herkömmlichen Verfahren zu erhalten.

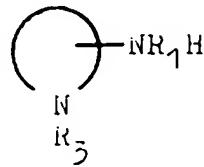
Das Acylierungsverfahren kann in der Weise durchgeführt werden, daß man die Verbindung der Formel XIII mit der Verbindung der Formel RH oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Schutzgruppe in Gegenwart eines Kondensierungsmittels, beispielsweise Carbodiimid, umsetzt. Man kann auch die Säure der Formel XIII mit einer Verbindung, in der eine Aminofunktion, beispielsweise unter Bildung des Phosphazoderivats, aktiviert wurde, umsetzen. Die reaktionsfähigen acylierenden Derivate der Verbindung der Formel XIII können beispielsweise in Form von Aktivestern, Acylhalogeniden, einfachen oder gemischten Anhydriden und Säureaziden verwendet werden. Die Säurehalogenide, im besonderen das Säurechlorid, ist besonders geeignet. Das Acylierungsprodukt kann aus dem Reaktionsgemisch mittels Standardisolierungsverfahren gewonnen werden.

Es ist darauf hinzuweisen, daß bestimmte nicht acylierte Verbindungen der Formel RH mehr als eine potentiell reaktionsfähige Acylierungsstelle einnehmen können. Die unerwünschte Acylierung kann durch chemischen Schutz mittels entfernbaren Blockierungsgruppen oder auf andere Weise vermieden werden. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel



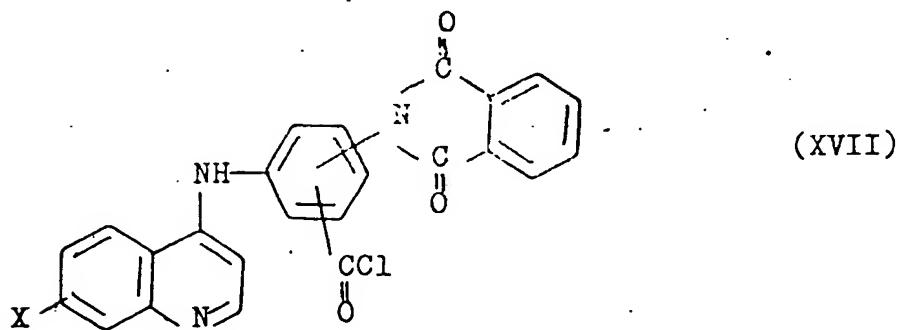
(XVI),

(worin $m = 0$ oder 1 ist), bei der NH_2 -Funktion dadurch acyliert werden, daß man ein Derivat mit einer aktivierten Aminogruppe, beispielsweise das Phosphazoderivat, bildet und dieses Derivat mit der Säure der Formel XIII umsetzt. Man kann auch die Verbindungen der Formel XVI bei dem Ringstickstoffatom dadurch acylieren, daß man ein Ausgangsmaterial verwendet, bei dem die NH_2 -Funktion durch eine Blockierungsgruppe geschützt ist, die man nach der Acylierung entfernt. Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze, worin in der Formel IIIa R_3 Wasserstoff ist, können in der Weise hergestellt werden, daß man beispielsweise eine Benzylgruppe als entfernbare Schutzgruppe verwendet. Auf diese Weise acyliert man eine Ausgangsverbindung der Formel



worin R_3 Benzyl ist und entfernt die Schutzgruppe nach Acylierung durch Debenzylierung. Die Debenzylierung kann in der Weise durchgeführt werden, daß man Natrium in flüssigem Ammoniak verwendet oder sie kann durch katalytische Hydrierung unter solchen Bedingungen durchgeführt werden,

daß der 7-Halogen- oder 7-Trifluormethylsubstituent an der Chinolylgruppe nicht entfernt wird. Weiterhin beinhaltet die Verbindungen der Formel RH Verbindungen, worin ein Substituent an einer Aryl- oder heterocyclischen Gruppe der Acylierung zugängig ist, beispielsweise ein freier Hydroxyl- oder Aminosubstituent. Solche Substituenten können durch eine entfernbare Blockierungsgruppe geschützt werden, die nach Acylierung abgespalten wird. Die Acylierungsderivate der Säure der Formel XIII können den Schutz einer Z-Gruppe, die acylierungsempfindlich ist, erforderlich machen. Beispielsweise kann ein Endprodukt, worin Z eine Aminofunktion bedeutet, dadurch hergestellt werden, daß man ein acylierungsderivat der Säure der Formel



verwendet und die Phthalimidogruppe zu einer $-\text{NH}_2$ -Gruppe durch Umsetzung mit Hydrazin umwandelt. Die neuen Verbindungen der Erfindung sind normalerweise gegenüber Hydrolyse unter sauren Bedingungen ziemlich stabil und Schutzgruppen sind daher günstig, da sie leicht unter sauren Bedingungen abhydrolysiert werden können.

Die Verbindungen der Formel XIV sind nach Standardverfahren zu erhalten, wozu man beispielsweise eine Verbindung der Formel XII, worin R die in Verbindung mit der Formel I angegebene Bedeutung hat, mit einem acylierenden Derivat einer Nitrobenzoësäure oder einer (geschützten Amino)-benzoësäure acyliert und danach die Nitrogruppe reduziert oder die Aminoschutzgruppe entfernt. Die Umsetzung des primären Amins XIV mit der Verbindung der Formel XV kann in der für die Aminierung von 4-substituierten Chinolinen üblichen Weise durchgeführt werden. Die Reaktionsprodukte können aus den Reaktionsgemischen mittels Standardisolierungsverfahren gewonnen werden. Unter bestimmten Umständen ist es zweckmäßig, eine Schutzgruppe für die Aminogruppe in der Verbindung der Formel XIV vorzusehen, um die unerwünschte Umsetzung der Verbindungen der Formel XV mit einer primären oder sekundären Aminofunktion in der R-Gruppe zu verringern oder auszuschließen. In solchen Fällen entfernt man die Schutzgruppe nach der Umsetzung mit der Verbindung der Formel XV.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Form der freien Base oder als Säureadditionssalze isoliert werden. Die Säureadditionssalze können in die freien Basen in der herkömmlichen Weise umgewandelt werden. Die Formen der freien Base können in Säureadditionssalze in der üblichen Weise überführt werden, beispielsweise durch Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff zu einer Lösung der freien

Base, sofern man das Hydrochloridsalz wünscht.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung finden pharmakologische Verwendung und in manchen Fällen sind sie Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Verbindungen der Formel I. Die Verbindungen der Erfindung weisen im allgemeinen Aktivität gegen Malaria auf und in manchen Fällen weisen sie wenigstens eine der folgenden Aktivitäten auf: entzündungshemmende Wirksamkeit, anti-hypertensive Wirksamkeit, Inhibierung der Blutplättchenaggregation, Wirksamkeit gegen Trichomonaden, gegen Ulkus und gegen allergisches Asthma. Die Wirksamkeit gegen Malaria ist von besonderem Interesse, weil die gegen Malaria wirkenden Verbindungen der Erfindung im allgemeinen den Vorteil haben, daß sie weniger toxisch sind als Chlorochin, eine bekannte Verbindung gegen Malaria, wie dies durch Versuche bei Tieren, wie Mäusen, nachzuweisen ist. Die Inhibierung der Blutplättchenaggregation, die bei β -(*p*- β -Chlor-4-chinolylamino β -benzimidoo)-1-äthynylpiperidin nachzuweisen ist, ist ebenfalls von besonderem Interesse. Einige der Verbindungen können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Verbindungen im Rahmen der allgemeinen Formel I hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen, die eine Phthalimidogruppe als $-\text{NR}_1\text{R}_2$ in den Formeln II oder IIIa aufweisen, der Spaltung unter Verwendung von Hydrazin unterworfen werden, wodurch man eine entsprechende Verbindung erhält, die eine Aminogruppe ($-\text{NH}_2$) als $-\text{NR}_1\text{R}_2$ enthält und ver-

-15-

bindungen, die eine Aminogruppe enthalten, können unter Bildung einer entsprechenden Verbindung mit einer Alkylsubstituierten Aminogruppe alkyliert werden.

Die Verbindungen können hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen Malaria mittels der nachfolgenden Verfahren geprüft werden:

Fünf Mäuse wurden infiziert mit einer lethalen Dosis von Plasmodium berghei drei Tage, bevor man die verschiedenen Dosen der unter Versuch stehenden Verbindung verabfolgt. Die Testdosis der Verbindung wird in mg pro kg Körpergewicht ausgedrückt. Üblicherweise werden die Verbindungen subcutan in Öl verabfolgt.

Die Ausdehnung der Überlebenszeit über die mittlere Überlebenszeit von infizierten Kontrollmäusen wird als Wirksamkeit gegen Malaria interpretiert. 60 Tage Überlebenszeit sind als erfolgreiche Behandlung anzusehen.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch vertretbares Säureadditionssalz derselben enthält, wobei die Verbindungen, wenn gewünscht, feinst vermahlen sein können. Zusätzlich zu dem Wirkstoff enthalten die Zubereitungen weiterhin einen nicht toxischen Träger. Er kann irgendein geeigneter, dem Fachmann bekannter Träger zur Herstellung der pharmazeutischen Zu-

bereitungen verwendet werden. In einer solchen Zubereitung kann der Träger ein Feststoff, eine Flüssigkeit oder ein Gemisch aus einem Feststoff und einer Flüssigkeit sein. Zu Zubereitungen in fester Form gehören Pulver, Tabletten und Kapseln. Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die ebenso als Geschmackstoffe, Gleitmittel, Löslichmacher, Suspendierungsmittel, Bindemittel oder Tabletten-auflösende Mittel wirken können; er kann aber auch ein Einkapselungsmaterial sein. In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der im Gemisch mit dem fein verteilten Wirkstoff verwendet wird. In Tabletten wird der Wirkstoff mit einem Träger, der die erforderlichen Bindereigenschaften aufweist, in geeigneten Verhältnissen gemischt und in der gewünschten Form und Größe verarbeitet. Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5 bis 99, vorzugsweise 10 bis 80% Wirkstoff. Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt und Kakaobutter. Die Bezeichnung "Zubereitung" ist so zu verstehen, daß sie auch die Darbietung des Wirkstoffs mit Einkapselungsmaterial als Träger zur Bildung einer Kapsel umfaßt, bei der der Wirkstoff (mit oder ohne weitere Träger) durch den Träger umgeben wird und in dieser Weise mit dem Träger verbunden ist. In ähnlicher Weise gehören hierzu auch Kuchen.

Zu sterilen Zubereitungen in flüssiger Form gehören sterile Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Fruchtsäfte und Elixiere. Der Wirkstoff kann in einem pharmazeutisch verträglichen sterilen flüssigen Träger, wie sterilem Wasser, einem sterilen organischen Lösungsmittel oder einem Gemisch der beiden, gelöst oder suspendiert sein. Vorzugsweise ist der flüssige Träger zur parenteralen Injektion geeignet. Sofern der Wirkstoff ausreichend löslich ist, kann er in normaler Kochsalzlösung als Träger gelöst werden; wenn er hierzu zu unlöslich ist, kann er oftmals in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in wässrigen Propylenglycol- oder Polyäthienglycollösungen gelöst werden. Wässriges Propylenglycol mit 10 bis 75 Gew.% Glycol ist im allgemeinen geeignet. In anderen Fällen können die Zubereitungen dadurch hergestellt werden, daß man den feinverteilten Wirkstoff in wässriger Stärke oder Sodiumcarboxymethylcelluloseslösung oder in einem geeigneten Öl, beispielsweise Erdnussöl, löst. Flüssige pharmazeutische Zubereitungen, die steril sind, oder Suspensionen können zur intramuskulären, intraperitonealen oder subcutanen Injektion verwendet werden. In manchen Fällen ist eine Verbindung oral wirksam und kann oral entweder in flüssiger oder fester Zubereitungsform verabfolgt werden.

Vorzugsweise liegen die pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten vor. In solchen Formen ist die Zubereitung unterteilt in Dosierungseinheiten, die geeignete

Mengen des Wirkstoffs enthalten; die Dosierungseinheiten können in verpackter Form vorliegen, wobei die Packung spezifische Mengen der Zubereitungen, beispielsweise verpackte Pulver oder Glasfläschchen oder Ampullen sein können. Die Dosierungseinheit kann eine Kapsel, eine Kachette oder eine Tablette sein oder sie kann eine geeignete Zahl von einer dieser Verpackungsformen sein. Die Menge des Wirkstoffs in einer Dosierungseinheit der Zubereitung kann sich ändern und von 5 mg oder weniger bis 500 oder mehr, entsprechend dem jeweiligen Bedarf und der Aktivität des Wirkstoffs betragen. Die Erfindung beinhaltet auch die Verbindungen ohne Träger, sofern die Verbindungen in Form von Dosierungseinheiten vorliegen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

3-*p*-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido-7-äthyl-1-piperidin

p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (aus 6,0 g Säure) gibt man portionsweise unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von 2,6 g 3-Amino-1-äthyl-piperidin in 40 ml Chloroform, die weiterhin 21,2 g Natriumcarbonat in 40 ml Wasser enthält. Das Reaktionsgemisch röhrt man dann bei Raumtemperatur über Nacht und filtriert unter Bildung eines Rohprodukts, das man mit Wasser wäscht und erneut

unter Bildung eines gelben Feststoffs filtriert. Diesen löst man in heißem Athanol und nach Zugabe von Ätherischem Chlorwasserstoff erhält man das Hydrochlorid der in der Überschrift bezeichneten Verbindung (4,0 g). Schmelzpunkt 282°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{23}H_{25}ClN_4O \cdot 2HCl$

%: 57,3 C, 5,7 H, 11,6 N

gefunden %: 57,2 C, 5,8 H, 11,5 N.

Beispiel 2

1-Benzyl-4-(p-(7-chlor-4-chinolylamino)benzamido)-piperidin
p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid
 (aus 29,9 g der Säure) gibt man als Chloroformsuspension zu 18,4 g 4-Amino-1-benzylpiperidin in 200 ml Chloroform mit 30,0 g Kaliumbicarbonat in 200 ml vorhandenem Wasser zu, während man das Gemisch röhrt und in einem Eisbad kühlt. Nach weiterem 8 Stunden langem Rühren filtriert man das Reaktionsgemisch, wodurch man das Rohprodukt erhält. Dieses kristallisiert man aus Methanol um, löst in Äthanolischem Chlorwasserstoff und gibt Aceton zu, um die Auskristallisierung des Hydrochlorids der in der Überschrift bezeichneten Verbindung (17,0 g) zu bewirken. Schmelzpunkt 274°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{28}H_{27}ClN_4O \cdot 2HCl$.

$1/2 H_2O$ %: 50,8 C, 5,5 H, 10,1 N

gefunden %: 50,3 C, 5,4 H, 9,9 N.

Beispiel 31- \bar{p} -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-4-dimethylamino-piperidin

Eine Suspension von p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (aus 6,0 g der Säure) in Chloroform gibt man unter Rühren zu einer eisgekühlten Lösung von 4-Dimethylaminopiperidin (4,0 g des Dihydrochlorids) in 40 ml Chloroform mit 21,2 g Natriumcarbonat in 40 ml vorhandenem Wasser. Das Gemisch röhrt man über Nacht bei Raumtemperatur, filtriert, trennt die Chloroformsschicht ab und gibt sie mit weiteren Chloroformwaschlaugen der wässrigen Schicht zusammen. Diese Chloroformlösung trocknet und verdampft man unter Bildung eines gelben Feststoffs. Diesen reinigt man durch zweimaliges Umkristallisieren als Hydrochlorid, wonach man die freie Base bildet (2,9 g). Schmelzpunkt 236°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{23}H_{25}ClN_4O$

(%): 67,6 C, 6,2 H, 13,7 N

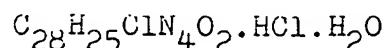
gefunden (%): 67,8 C, 6,3 H, 13,6 N.

Beispiel 44-Benzamido-1- \bar{p} -(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-piperidin

Eine Lösung von 2,04 g 4-Benzamidopiperidin und 5,0 g Triäthylamin in 20 ml Dimethylformamid gibt man zu festem p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (aus 5,0 g der Säure), wobei man röhrt und kühl. Nachdem

man über Nacht bei Raumtemperatur röhrt, gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser und filtriert das Rohprodukt ab. Dieses löst man in Isopropanol und behandelt mit ätherischem Chlorwasserstoff unter Bildung des kristallinen Hydrochlorids der in der Überschrift bezeichneten Verbindung (2,9 g), Schmelzpunkt 195°C (Zerfall).

Mikroanalyse: errechnet für die Bruttoformel



(%): 62,3 C, 5,2 H, 10,39 N

gefunden (%): 61,9 C, 5,2 H, 10,0 N.

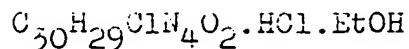
Beispiel 5

1-[p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl]7-4-(N-propionanilido)piperidin

Eine Suspension von p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (aus 3,0 g der Säure) in Chloroform gibt man langsam unter Rühren in eine eisgekühlte Lösung von 2,3 g 4-(N-Propionanilido)-piperidin in 50 ml Chloroform mit 4,0 g Kaliumbicarbonat in 50 ml vorhandenem Wasser. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur filtriert man das Reaktionsgemisch ab, trennt die wäßrige Schicht des Filtrats von der Chloroformschicht, gibt die Chloroformschicht nachfolgend zu den Chloroformwaschläugen der wäßrigen Schicht, trocknet und verdampft unter Bildung eines gelben Feststoffs. Diesen löst man in Äthanol, behandelt mit ätherischem Chlorwasserstoff und kristallisiert den so erhaltenen Feststoff aus Äthanol/Äther unter Bildung des Hydro-

calorids der in der Überschrift bezeichneten Verbindung um (3,6 g). Schmelzpunkt 271°C (Zerfall).

Mikroanalyse: errechnet für die Bruttoformel



(%): 64,5 C, 6,1 H, 9,43 N

gefunden (%): 64,9 C, 6,2 H, 9,3 N.

Beispiel 6

In diesem Beispiel werden pharmazeutische Zulassungen erläutert, wobei alle Teile Gewichtsteile sind.

(a) Tabletten können durch Trockengranulierung aus der folgenden Formulierung hergestellt werden:

Wirkstoff (beispielsweise die in der Überschrift bezeichnete Verbindung von Beispiel 1, 2 oder 3 oder deren Hydrochlorid) 250 Teile (Wirkstoff)

divasisches Calciumphosphat-Dihydrat 280 Teile (Verpreßmaterial)

Methylcellulose 450 s.P. 50 Teile (Trockenbindemittel)

Magnesiumstearat s.P. 15 Teile (Gleitmittel)

Getrocknete Maisstärke s.P. 75 Teile (Tablettenzuschlußmittel)

500 Teile

Die Pulver werden trocken gemischt und verkumpt, die Klußpulpa trocken granuliert und die Granulata verdichtet und verpreßt.

(b) Tabletten können durch unmittelbares Verpressen aus der folgenden Formulierung hergestellt werden:

Die in der Überschrift der Beispiele 1, 2 oder 3 bezeichnete Verbindung (oder ihr Hydrochlorid)	250 Teile (Wirkstoff)
Celutab (1)	325 Teile (Verpressmaterial)
Primojel (2)	15 Teile (Aufschlussmittel)
Magnesiumstearat	10 Teile (Gleitmittel)
	<hr/>
	600 Teile

Die Tabletten wurden durch trockenes Mischen und Verpressen hergestellt.

(1) "Celutab" ist ein Warenzeichen für ein Maltrose-Dextrose-Gemisch.

(2) "Primojel" ist ein Warenzeichen für Natrium-Stärke-Glycolat.

Beispiel 7

1-Aethyl-3-[β -(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido]-piperidin

0,286 g 4,7-Dichlorchinolin und 0,556 g β -(ρ -aminobenzamido)-1-äthyl-piperidin wurden am Rückfluß in Eisessig 5 Minuten und dann 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das erhaltene Gemisch wurde in Wasser gegossen, filtriert und das Filtrat basisch gemacht unter Bildung von 0,23 g weißen Feststoff (die in der Überschrift bezeichnete Verbindung). Dieser wurde in Äthanol gelöst, mit äthanolischem Chlorwas-

serstoff behandelt und nach Zugabe von Äther auskristallisiert. Eine weitere Umkristallisierung dieses Materials aus Athanol/Äther lieferte 0,105 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung als deren Dihydrochlorid. Das Infrarotspektrum des nach diesem Beispiel hergestellten Dihydrochlorids zeigte keinen wesentlichen Unterschied gegenüber der Probe, die man aus dem Verfahren von Beispiel 1 hergestellt hat.

Beispiel 8

Die folgenden Verbindungen wurden nach den Verfahren von Beispiel 7 aus 4,7-Dichlorchinolin und dem geeigneten p-Aminobenzoësäureamid hergestellt:

1-Benzyl-4-p-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-piperidin, dessen Dihydrochlorid einen Schmelzpunkt von 274°C (Zerfall) hat.

1-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-4-dimethylamino-piperidin, dessen freie Basenform einen Schmelzpunkt von 236°C hat.

4-Benzamido-1-p-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-piperidin, dessen Hydrochlorid-Monohydrat einen Schmelzpunkt von 195°C (Zerfall) hat.

1-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-4-(N-propion-anilido)-piperidin, dessen Hydrochlorid nach Umkristallisieren aus Athanol/Äther einen Schmelzpunkt von 271°C (Zerfall) hat.

4-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-(2-indol-3-yläthyl)-piperidin, dessen Dihydrochlorid-Hemihydrat über 275°C zerfällt.

4-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-methyl-piperidin, dessen Schmelzpunkt 250,5°C (Zerfall) beträgt.

4-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-phenethyl-piperidin, dessen Dihydrochlorid-Monohydrat bei 287 bis 291°C (Zerfall) schmilzt.

Beispiel 9

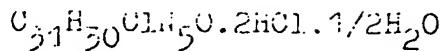
4-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-(2-indol-3-yläthyl)-piperidin

5,97 g p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure hält man 5 Stunden mit Thionylchlorid (40 ml) unter Bildung des Säurechlorid-Hydrochlorids am Rückfluß. Nach Entfernung des Thionylchlorids auf einem Drehverdampfer wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid in Portionen zu einem eisgekühlten Gemisch von 5,27 g 4-Amino-1-(2-indol-3-yläthyl)-piperidin und 27,6 g Kaliumcarbonat in 100 ml Wasser und 100 ml Chloroform zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und unter Bildung von 11,7 g gelben Feststoff filtriert, der mit 500 ml Wasser gewaschen und zur Entfernung des anorganischen Materials filtriert wurde. Dieser Feststoff wurde in das Hydrochlorid mit ionenolischem Chlorwasserstoff umgewandelt und dieses Salz aus Äthanol/Äther auskristallisiert unter Bildung von 7,1 g

aus Dihydrochlorid-Hemihydrats der in der Überschrift bezeichneten Verbindung.

Schmelzpunkt: über 275°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoreformel



(S): 61,4 C, 5,5 H, 11,6 N

gefunden (S): 61,4 C, 5,6 H, 11,5 N.

Beispiel 10

4-[p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl]benzimidazol-1-methyl-piperidin.

p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid

(hergestellt wie in Beispiel 9 aus 5,97 g der Säure) wurde in Anteilen zu einem gekühlten Gemisch von 2,28 g 4-Amino-1-methyl-piperidin und 21,2 g Natriumcarbonat in 150 ml Chloroform und 150 ml Wasser unter Kühlung zugegeben. Nachdem man über Nacht gerührt hatte, wurde das unlösliche Material durch Filtrieren entfernt, gewaschen und getrocknet unter Bildung von 5,7 g Rohprodukt. Dieses wurde in heissem Methanol gelöst und filtriert und nach Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff erhielt man nach Kühlen ein kristallines Produkt, das durch Filtrieren entfernt wurde. Durch Zugabe von Äther zu dem Filtrat erhielt man 3,4 g rohes Hydrochlorid der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Dieses wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert und in Wasser unter Zugabe von 2N Natriumhydroxid gelöst, wodurch man 2,5 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung erhielt.

Schmelzpunkt 250,5°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{22}H_{25}ClN_4O \cdot 1/4H_2O$

(%): 66,1 C, 5,9 H, 14,0 N

gefunden (%): 66,2 C, 5,9 H, 14,0 N.

Beispiel 11

4-(p- $\sqrt{7}$ -Chlor-4-chinolylamino-7-benzamido)-1-phenethyl-piperidin

p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid

(hergestellt wie in Beispiel 9 aus 3,9 g der Säure) wurde

portionsweise unter Rühren einem gekühlten Gemisch von

3,5 g 4-Amino-1-phenethyl-piperidin-Dihydrochlorid und 27 g

Natriumcarbonat in 100 ml Wasser und 50 ml Chloroform zu-

gegeben. Das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt, das Reak-

tionsgemisch filtriert unter Bildung des Rohprodukts, das

dann aus äthanolischem Chlorwasserstoff umkristallisiert

wurde unter Bildung von 3,0 g des Dihydrochlorid-Monohydrats

der in der Überschrift bezeichneten Verbindung.

Schmelzpunkt 287 bis 291°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{29}H_{29}ClN_4O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

(%): 60,5 C, 5,8 H, 9,7 N

gefunden (%): 60,6 C, 5,8 H, 9,5 N.

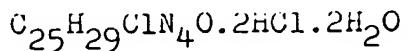
Beispiel 12

4- $\sqrt{4}$ -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido-7-2,2,2,0-tetra-

metnypiperidin

9,66 g 4- γ -Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure wurden am Rückfluß 5 Stunden mit 80 ml Thionylchlorid erhitzt, um das Säurechlorid-Hydrochlorid zu bilden. Nach Entfernen des Thionylchlorids auf einem Drehverdampfer, wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 5,0 g 4-Amino-2.2.6.6-tetramethylpiperidin und 35,4 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser und 150 ml Chloroform unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, filtriert und das unlösliche Material gesammelt und mit 40 ml Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde getrocknet, dann in heißem Äthanol gelöst und äthanolischer Chlorwasserstoff zugegeben, bis die Lösung sauer war. Nach Kühlen trennte sich ein kristalliner Feststoff ab und dieser lieferte nach Waschen mit heißem Äthanol 4,0 g des Dihydrochlorids-Monohydrats der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 260 bis 263°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel



(%): 56,9 C, 6,2 H, 10,6 N

gefunden (%): 56,9 C, 6,1 H, 10,5 N.

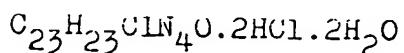
Beispiel 12

γ - γ -(γ -Chlor-4-chinolylamino)-benzamido- γ -chinuclidin

4- γ -(γ -Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid

(hergestellt wie in Beispiel 12 aus 7,40 g der Säure) wurde portionsweise zu einem gekühlten Gemisch von 5,0 g 3-Aminochinuclidin-Dihydrochlorid und 27,0 g Natriumcarbonat in 100 ml Wasser und 100 ml Chloroform unter Rühren zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt wurde, wurde es filtriert und das unlösliche Material mit 400 ml Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde getrocknet, in heißem Methanol gelöst und irgendwelche Verunreinigungen aus der heißen Lösung abfiltriert. Das Filtrat wurde mit ätherischem Chlorwasserstoff unter Bildung eines gelben kristallinen Feststoffs angesäuert; Ausbeute 2,6 g des Dihydrochloria-Dihydrats der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 255 bis 260°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel



(%): 55,6 C, 5,7 H, 10,9 N

gefunden (%): 55,7 C, 5,6 H, 10,7 N.

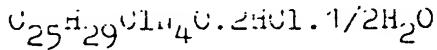
Beispiel 14

1-Butyl-4-[4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido]-piperidin

a) 15,5 g 1-Butyl-4-piperidon und 14,0 g Hydroxyamino-hydrochlorid wurden in 200 ml Athanol und 150 ml 50%iger Natriumhydroxidlösung gemischt und im Rückfluss 20 Minuten erhitzt. Nach Kühlung wurde das Reaktionsgemisch kräftig gerührt, während 20,0 g 50%ige Nickel-Aluminiumlegierung

in kleinen Zuschlägen zugegeben wurden. Nach weiterem zweistündigem Rühren wurde das Gemisch durch Kieselgur filtriert und das Äthanol aus dem Filtrat auf einem Drehverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Zweiphasengemisch wurde mit 400 ml Äther extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und lieferte nach Verdampfung 11,0 g 4-Amino-1-butyl-piperidin.

b) 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 12 aus 14,9 g der Säure) wurde portionsweise zu einem gekühlten Gemisch von 7,80 g 4-Amino-1-butyl-piperidin und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Wasser und 200 ml Chloroform unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur geführt, dann filtriert unter Bildung eines gelben Rückstands, der in heißem Äthanol gelöst und filtriert wurde, wobei das Filtrat mit ätherischem Chlorwasserstoff angesäuert wurde unter Bildung von 11,5 g des Dihydrochlorid-Hemihydrats der in der Überschrift bezeichneten Verbindung, ein gelber kristalliner Feststoff. Schmelzpunkt 308 bis 312°C (Zerfall). Analyse: errechnet für die Bruttoformel



(b): 57,9 C, 8,2 H, 10,8 N

gefunden (b): 57,7 C, 8,1 H, 10,4 N.

Beispiel 15

1-4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-4-diethylamino-

piperidin

a) 11,6 g 4-Acetamido-1-benzyl-piperidin wurden in 150 ml trockenem 1,2-Dimethoxyäthan gelöst und die Lösung tropfenweise unter gutem Rühren zu einer Suspension von 12,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml des gleichen Lösungsmittels zugegeben. Nachdem man das Reaktionsgemisch am Rückfluß 5 Stunden erhitzt hat, wurden 12,0 ml Wasser tropfenweise und danach 24,0 ml 2N Natriumhydroxidlösung zugegeben. Durch Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man 9,0 g rohes 1-Benzyl-4-äthylamino-piperidin.

b) 8,8 g rohes 1-Benzyl-4-äthylamino-piperidin, 7,5 ml Bromäthan und 11,1 g Triäthylamin wurden bei Raumtemperatur miteinander in 50 ml trockenem Dimethylformamid 2 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 200 ml Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die Ätherfraktion ihrerseits mit 2N Salzsäure extrahiert. Die wässrige Fraktion wurde basisch gemacht und mit Äther extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man eine ölige Flüssigkeit. Dieses Öl wurde in Äthanol gelöst und nach Zugabe von äthanolischem Chlorwasserstoff und Äthylacetat erhielt man 9,5 g 1-Benzyl-4-diäthylamino-piperidin-Dihydrochlorid als weißen kristallinen Feststoff. Schmelzpunkt 227°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{16}H_{26}N_2 \cdot 2HCl$

(%): 60,2 C, 5,9 H, 8,8 N

gefunden (%): 59,9 C, 5,8 H, 8,6 N.

-33-

309837/1168

c) 9,5 g 1-Benzyl-4-diäthylamino-piperidin-Dihydrochlorid wurden in 100 ml 50% Methanol/Essigsäure gelöst und bei 4,2 kg/cm² (60 psi) und 60°C in Gegenwart von 1,0 g 10%igem Palladium-auf-Holzkohlen-Katalysator hydriert. Das erhaltene Gemisch wurde, solange es warm war, filtriert und trockener Äther dem Filtrat zugegeben, bis dieses trübe wurde. Nach Kühlen hatte sich eine geringe Menge Feststoff abgetrennt und dieser wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde von dem Filtrat auf einem Drehverdampfer abdestilliert und der Rückstand, aus Äthanol/Äther umkristallisiert, lieferte 5,1 g 4-Diäthylamino-piperidin-Dihydrochlorid-Monohydrat. Schmelzpunkt 219°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel C₉H₁₀N₂.2HCl.H₂O
(%): 43,7 C, 9,8 H, 11,3 N
gefunden (%): 43,4 C, 9,4 H, 11,3 N.

d) 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 12 aus 5,97 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten unter Rühren gehaltenem Gemisch von 4,94 g 4-Diäthylaminopiperidin-Dihydrochlorid-Monohydrat und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Wasser und 200 ml Chloroform zugegeben. Nachdem man über Nacht bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Die zusammengegebenen Chloroformfraktionen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne unter Bildung eines gelben Schaums verdampft. Dieser wurde

in heißem Äthanol gelöst, heiß filtriert und nach Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff und danach Äther im Überschüß, erhielt man rohes Hydrochlorid der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Dieses wurde mit 400 ml Wasser 2 Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit 2N Natriumhydroxidlösung basisch gemacht, wodurch man ein weißes Pulver erhielt, das abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert wurde. Man erhielt 4,0 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 204 bis 207°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{25}H_{29}ClN_4O$
(%): 68,7 C, 6,7 H, 12,8 N
gefunden (%): 68,9 C, 6,8 H, 12,8 N.

Beispiel 16

3- $\sqrt{2}$ -Chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido-7-äthyl-piperidin

a) 29,5 g 4,7-Dichlorchinolin und 25,6 g 4-Amino-2-chlorbenzoësäure nimmt man in 75 ml Eisessig 10 Minuten unter Rückfluß und erhitzt dann auf dem Dampfbad weitere 30 Minuten. Die erhaltene Suspension wurde gekühlt und in 500 ml 50%ige wäßrige Essigsäure eingerührt. Der Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Lösen in heißem Äthanol und 10 N Natriumhydroxid umkristallisiert und beim Siedepunkt mit Eisessig neutralisiert unter Bildung von 26,9 g 2-Chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoë-

säure-Monohydrat. Schmelzpunkt 310°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_2 \cdot H_2O$
(%): 54,7 C, 3,4 H, 8,0 N

gefunden (%) : 55,0 C, 3,2 H, 7,7 N.

b) 6,66 g 2-Chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure wurden 4 Stunden mit 100 ml Thionylchlorid am Rückfluß gehalten unter Bildung des Säurechlorid-Hydrochlorids. Nachdem das überschüssige Thionylchlorid unter reduziertem Druck verdampft wurde, wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid portionsweise einem eisgekühlten Gemisch von 2,56 g 3-Amino-1-äthylpiperidin und 21,5 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser und 500 ml Chloroform zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung eines gelben Schaums verdampft. Dieser wurde aus Äthanol/wasser umkristallisiert unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 248°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O$
(%): 52,5 C, 5,5 H, 12,0 N
gefunden (%): 52,0 C, 5,5 H, 12,4 N.

Beispiel 17

1-Butyl-4-2-chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-piperidin
2-Chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydro-

chlorid (hergestellt wie in Beispiel 16a aus 6,44 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 3,02 g 4-Amino-1-butylpiperidin (hergestellt wie in Beispiel 14a) und 21,5 g Natriumcarbonat in 50 ml Chloroform und 50 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Nachdem man über Nacht bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde filtriert, die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung eines Schaums verdampft. Dieser wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 209°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O \cdot H_2O$
(%): 61,3 C, 6,2 H, 11,45 N
gefunden (%): 61,5 C, 5,8 H, 11,3 N.

Beispiel 18

3- β -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido- β -1-äthylpiperidin

a) 39,6 g 4,7-Dichlorchinolin und 27,43 g 3-Aminobenzoesäure wurden in 120 ml Eisessig 4 Minuten unter Rückfluß genommen und dann auf dem Dämpfbad weitere 30 Minuten erhitzt. Die erhaltene Suspension wurde gekühlt und in 250 ml 50%ige wäßrige Essigsäure eingerührt. Der Feststoff wurde filtriert, getrocknet und durch Lösen in einem Gemisch von heißem Äthanol und 10 N Natriumhydroxid umkristallisiert, mit Eisessig am Siedepunkt neutralisiert unter Bildung von 50,2 g 3-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure. Schmelz-

punkt 285°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$
(%): 64,3 C, 3,7 H, 9,4 N
gefunden (%): 64,0 C, 3,95 H, 9,4 N.

b) 5,98 g 3-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure wurden 2 Stunden mit überschüssigem Thionylchlorid unter Bildung des Säurechlorid-Hydrochlorids am Rückfluß gehalten. Nachdem das Thionylchlorid entfernt wurde, wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 2,56 g 3-Amino-1-äthylpiperidin und 21,5 g Natriumcarbonat in 50 ml Chloroform und 50 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und filtriert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung eines gelben Schaums verdampft. Dieser wurde aus 95%igem Äthanol auskristallisiert unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 204 bis 206°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{23}H_{25}ClN_4O$
(%): 67,5 C, 6,2 H, 13,7 N
gefunden (%): 67,5 C, 6,2 H, 13,6 N.

Beispiel 19

1-(4-[7-Chlor-4-chinolylamino]-benzoyl)-4-phthalimido-piperidin

a) 16,8 g Phthalsäureanhydrid und 21,6 g 4-Amino-1-benzyl-

piperidin wurden zusammen gerührt, während man in einem Ölbad bei 150°C 30 Minuten erhitzt. Nach Kühlung wurde der erhaltene glasartige Feststoff mit 400 ml Methanol unter Bildung von 26,5 g 1-Benzyl-4-phthalimidopiperidin erhitzt. Schmelzpunkt 154 bis 157°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{20}H_{20}N_2O_2$

(%): 75,0 C, 6,3 H, 8,7 N

gefunden (%): 75,4 C, 6,4 H, 8,9 N

b) 16,0 g 1-Benzyl-4-phthalimidopiperidin wurden in 200 ml 50% Methanol/Essigsäure und 25 ml ätherischem Chlorwasserstoff gelöst, bei 60°C und 4,2 kg/cm² (60 psi) in Gegenwart von 2,0 g 10%igem Palladium-auf-Holzkohlen-Katalysator hydriert. Nach 4 Stunden wurde das Reaktionsgemisch, solange es noch heiß war, abfiltriert und Äther zugegeben unter Bildung von 8,7 g 4-Phthalimidopiperidin-Monohydrochlorid. Schmelzpunkt 300°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{15}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$

(%): 58,5 C, 5,7 H, 10,5 N

gefunden (%): 58,5 C, 5,8 H, 10,5 N.

c) 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 12 aus 11,0 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 9,6 g 4-Phthalimidopiperidin-Hydrochlorid und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Wasser und 200 ml Chloroform unter Rühren zugegeben. Nachdem man über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt

hatte, wurde das Reaktionsgemisch unter Bildung eines gelben Feststoffs filtriert, der aus Methanol umkristallisiert wurde unter Bildung von 4,8 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 226 bis 233°C. Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{29}H_{23}ClN_4O_5$ (%) : 68,2 C, 4,5 H, 11,0 N gefunden (%) : 68,1 C, 4,7 H, 10,6 N.

Beispiel 20

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(2-diäthylaminoäthyl)-benzamid

11,94 g 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure wurden 5 Stunden mit 100 ml Thionylchlorid am Rückfluß erhitzt, um das Säurechlorid-Hydrochlorid zu bilden. Nachdem das Thionylchlorid auf einem Drehverdampfer entfernt wurde, wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 6,4 g N.N-Diäthyläthylendiamin und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Chloroform und 200 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Nachdem man bei Raumtemperatur über Nacht gerührt hatte, wurde das Gemisch filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wurde der Rückstand in heißem Äthanol gelöst, heiß filtriert und nach Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff und Kühlen ein kristalliner Feststoff abgetrennt. Dieser Feststoff wurde in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit Natriumcarbonat basisch gemacht. Durch Filtrieren erhielt man die in der Überschrift bezeichnete Ver-

bindung als blaßgelben Feststoff. Schmelzpunkt 237°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{22}H_{25}ClN_4O$

(%): 66,6 C, 6,4 H, 14,1 N

gefunden (%): 66,4 C, 6,5 H, 13,8 N

Beispiel 21

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(2-(4-morpholino)-äthyl)-benzamid-Hydrat

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 20 aus 11,9 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 5,2 g 1-Amino-2-(4-morpholino)-äthan und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Chloroform und 200 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Nachdem man bei Raumtemperatur über Nacht gerührt hatte, wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das unlösliche Material mit Wasser gewaschen. Dieser Rückstand wurde getrocknet, in heißem Äthanol gelöst, filtriert und nach Behandlung mit ätherischem Chlorwasserstoff und Kühlen erhielt man einen kristallinen Feststoff. Dieser Feststoff wurde in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat basisch gemacht, lieferte ein Filtrat der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 250°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{22}H_{25}ClN_4O_2 \cdot 5/4H_2O$

(%): 62,5 C, 5,8 H, 15,2 N

gefunden (%): 62,4 C, 5,7 H, 12,9 N.

Beispiel 22

4-Amino-1- \angle 4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-piperidin

3,6 g 1- \angle 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-4-phthalimido-piperidin (hergestellt wie im Beispiel 19 beschrieben) wurden mit 0,35 ml Hydrazinhydrat in 25 ml absolutem Äthanol 2 Stunden am Rückfluß gehalten. Das flüchtige Material wurde auf einem Drehverdampfer verdampft, wodurch man einen harzartigen Rückstand erhielt, der mit 100 ml Wasser behandelt und auf p_H 1 angesäuert wurde. Es wurde ein Feststoff abgetrennt und durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde mit 2n-NaOH basisch und ein fein verteilter Feststoff abgetrennt und abfiltriert. Dieser wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert unter Bildung von 1,4 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung als Monohydrat. Schmelzpunkt 193°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot H_2O$

(%): 63,2 C, 5,8 H, 14,0 N

gefunden (%): 63,0 C, 5,5 H, 13,8 N.

Beispiel 23

1- \angle 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-3-dimethylamino-pyrrolidin

a) 12,5 g p-Toluolsulfonylchlorid wurden in Portionen zu einer gekühlten Lösung von 10,6 g 1-Benzyl-3-hydroxypyrrolidin in 60 ml trockenem Pyridin und eine katalytische Menge von 4-Dimethylaminopyridin unter Rühren zugegeben.

Nachdem man das Reaktionsgemisch 3 Stunden gerührt hatte, wurde es in Wasser gegossen. Das wäßrige Gemisch wurde mit Äther extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft, wodurch man ein rotes Öl erhielt. Dieses Öl enthielt noch Pyridin, das durch azeotrope Destillation mit Petroleum (80 bis 100) entfernt wurde, wobei 12,8 g rohes 1-Benzyl-3-(p-toluolsulfonyloxy)-pyrrolidin zurückblieben.

b) 12,8 g 1-Benzyl-3-(p-toluolsulfonyloxy)-pyrrolidin und 27 ml 33%iges Dimethylamin in Äthanol wurden in 60 ml Methanol in einem verschlossenen Behälter bei 120°C 20 Stunden erhitzt. Nach Kühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Öl wurde in 2N-Salzsäure aufgenommen, filtriert, basisch gemacht und mit Äther extrahiert und lieferte nach Trocknen und Verdampfen 6,8 g blaßgelbes Öl. Dieses Öl wurde in heißem Äthanol gelöst und nach Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff erhielt man 5,6 g 1-Benzyl-3-dimethylaminopyrrolidin-Dihydrochlorid.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{13}H_{20}N_2 \cdot 2HCl$

(%): 56,3 C, 8,0 H, 10,1 N

gefunden (%): 56,6 C, 7,8 H, 10,2 N.

c) 5,5 g 1-Benzyl-3-dimethylamino-pyrrolidin-Dihydrochlorid wurden in 100 ml 50% Methanol/Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 0,6 g 10% Palladium-auf-Holzkohle bei 50°C und 4,2 kg/cm² (60 psi) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde

filtriert, zur Trockne verdampft und das erhaltene Öl aus Äthanol/Äther umkristallisiert unter Bildung von 2,9 g 3-Dimethylaminopyrrolidin-Dihydrochlorid.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_6H_{14}N_2 \cdot 2HCl$

(%): 38,5 C, 8,6 H, 15,0 N

gefunden (%): 38,4 C, 8,7 H, 14,7 N.

d) 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 20 aus 5,97 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 2,9 g 3-Dimethylamino-pyrrolidin-Dihydrochlorid und 31,8 g Natriumcarbonat in 150 ml Chloroform und 150 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Nachdem man über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt hatte, wurde das Reaktionsgemisch filtriert und die Chloroformfraktion abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform gewaschen und die kombinierten Chloroformfraktionen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung von 5,6 g gelbem Schaum verdampft. Dieser wurde in Äthanol gelöst und nach Zugabe von ätherischem Chlorwasserstoff erhielt man 5,7 g Dihydrochloridhydrat der in der Überschrift verzeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 286°C (Zerfall).

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{22}H_{25}ClN_4O \cdot 2HCl$.

$\frac{5}{4}H_2O$

(%): 54,9 C, 5,6 H, 11,6 N

gefunden (%): 55,0 C, 5,5 H, 11,5 N.

Beispiel 24

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-diäthylamino-4-pentyl)-benzamid

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid

(hergestellt wie in Beispiel 20 aus 11,94 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 6,33 g 4-Amino-1-diäthylamino-pentan und 42,4 g Natriumcarbonat in 200 ml Chloroform und 200 ml Wasser unter Röhren zugegeben. Nachdem man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde es filtriert und die Chloroformschicht abgetrennt. Der Rückstand und die wässrige Fraktion wurden mit Chloroform gewaschen und die kombinierte Chloroformfraktion über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Bildung eines gelben Feststoffs verdampft. Dieser wurde aus Äthylacetat umkristallisiert unter Bildung von 10,3 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 177°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{25}H_{21}ClN_4O$

(%): 68,4 C, 7,1 H, 12,8 N

gefunden (%): 68,5 C, 7,1 H, 12,5 N.

Beispiel 25

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-äthyl-4-piperidyl)-benzamid

7,96 g 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoësäure wurden am Rückfluß 5 Stunden mit 70 ml Thionylchlorid unter Bildung des Säurechlorid-Hydrochlorids erhitzt. Nachdem das Thionyl-

chlorid auf einem Drehverdampfer entfernt war, wurde das Säurechlorid-Hydrochlorid in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 2,7 g 4-Amino-1-äthyl-piperidin und 31,8 g Natriumcarbonat in 150 ml Chloroform und 150 ml Wasser zugegeben. Nachdem man das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde es filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde dann in heißem Äthanol gelöst, ätherischer Chlorwasserstoff zugegeben, die Lösung filtriert und nach Zugabe von Diisopropyläther erhielt man einen kristallinen Feststoff. Dieser Feststoff wurde teilweise in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit Natriumcarbonat basisch gemacht. Durch Filtrieren erhielt man das Dihydrat der in der Überschrift bezeichneten Verbindung als farblosen Feststoff. Schmelzpunkt 235°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{23}H_{25}ClN_4 \cdot 2H_2O$

(%): 62,1 C, 6,6 H, 12,6 N

gefunden (%): 62,0 C, 6,4 H, 12,2 N.

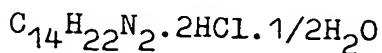
Beispiel 26

3-Dimethylamino-1-[4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl]-piperidin

a) 11,6 g 1-Benzyl-3-chlor-piperidin-Hydrochlorid und 100 ml 33%ige Lösung von Dimethylamin in Äthanol wurden in einer Bombe bei 120°C 20 Stunden erhitzt. Nach Kühlen wurde das flüchtige Material auf einem Drehverdampfer ent-

fernt und das rückständige Öl mit 200 ml Wasser gemischt. Die erhaltene Lösung wurde basisch gemacht und mit drei 100 ml Portionen Äther extrahiert. Die kombinierten Ätherfraktionen wurden getrocknet und unter Bildung von 9,0 g eines Öls verdampft. Dieses Öl wurde in heißem Isopropanol gelöst und ätherischer Chlorwasserstoff zugegeben, wodurch man 9,3 g 1-Benzyl-3-dimethylaminopiperidin-Dihydrochlorid-Hemihydrat erhielt.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel



(%): 56,0 C, 8,4 H, 9,3 N

gefunden (%): 56,3 C, 8,6 H, 9,2 N.

b) 9,2 g 1-Benzyl-3-dimethylaminopiperidin-Dihydrochlorid wurden in 100 ml 50%igem Methanol/Essigsäure gelöst und in Gegenwart von 0,5 g 10% Palladium-auf-Holzkohle bei 55°C und 4,2 kg/cm² (60 psi) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, zur Trockne verdampft und das erhaltene Harz in Wasser gelöst und basisch gemacht. Nach Extrahieren dieser Lösung mit Äther und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 1,5 g 3-Dimethylaminopiperidin als farbloses Öl.

c) 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid (hergestellt wie in Beispiel 25 aus 3,48 g der Säure) wurde in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 1,3 g 3-Dimethylaminopiperidin und 10,5 g Natriumcarbonat in 75 ml

Chloroform und 75 ml Wasser unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Chloroformschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Bildung eines Schaums verdampft. Dieser wurde aus Äthylacetat auskristallisiert unter Bildung von 1,4 g der in der Überschrift bezeichneten Verbindung als Quarterhydrat. Schmelzpunkt 179°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{23}H_{25}ClN_4O \cdot 1/4H_2O$
(%): 66,8 C, 6,2 H, 13,5 N
gefunden (%): 67,1 C, 6,3 H, 13,2 N

Beispiel 27

4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-äthyl-3-piperidyl)-3-methoxybenzamid

a) 11,8 g 4,7-Dichlorchinolin und 10,0 g 4-Amino-3-methoxybenzoësäure wurden in 40 ml Eisessig 10 Minuten am Rückfluß gehalten und dann auf einem Dampfbad weitere 30 Minuten erhitzt. Die erhaltene Suspension wurde in 150 ml 50%ige wäßrige Essigsäure zugegeben. Durch Filtrieren erhielt man 13,3 g 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)- β -methoxybenzoësäure als blaßgelben Feststoff.

b) 13,3 g 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)- β -methoxybenzoësäure wurden 45 Minuten mit 90 ml Thionylchlorid am Rückfluß gehalten, wodurch man das Säurechlorid-Hydrochlorid erhielt. Nachdem das überschüssige Thionylchlorid unter reduziertem Druck verdampft war, wurde das Säurechlorid-

Hydrochlorid in Portionen zu einem gekühlten Gemisch von 5,38 g 3-Amino-1-äthylpiperidin und 45 g Natriumcarbonat in 110 ml Wasser und 110 ml Chloroform zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur geführt und filtriert. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Bildung eines gelben Schaumes verdampft. Dieser wurde aus Äthylacetat auskristallisiert unter Bildung der in der Überschrift bezeichneten Verbindung. Schmelzpunkt 178°C.

Analyse: errechnet für die Bruttoformel $C_{24}H_{27}ClN_4O_2$

(%): 65,7 C, 6,2 H, 12,8 N

gefunden (%) : 65,8 C, 6,3 H, 12,4 N.

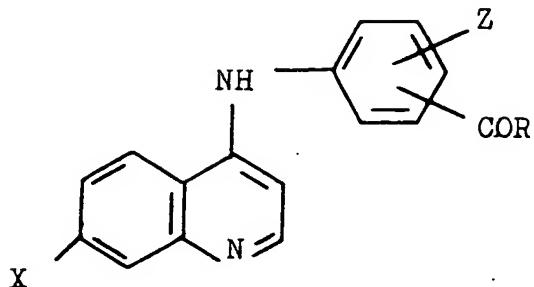
-Patentansprüche-

-49-

309837/1168

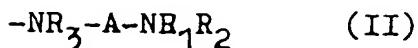
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. 4-Aminochinolinderivat der allgemeinen Formel

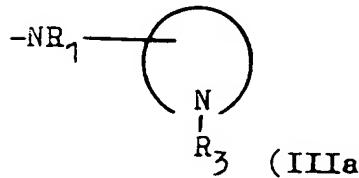


oder ein Säureadditionssalz desselben, worin

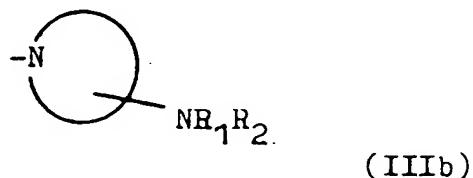
- (1) X ein Halogenatom oder eine Trifluormethylgruppe,
- (2) Z ein Wasserstoff, Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Hydroxyl-, Nitro-, Amino- oder eine Mono- oder Dialkyl-substituierte Aminogruppe ist und
- (3) R eine Gruppe der Formel



oder



oder



ist, worin

- (a) in der Formel II der Rest A eine Kette mit 1 bis 5

Methylengruppen ist, die durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiert sein kann,

(b) in der Formel IIIa und IIIb der Ring einen Piperidin- oder Pyrrolidinring darstellt, der durch eine oder mehrere Alkylgruppen oder durch eine zweiseitige aliphatische Kette substituiert sein kann, wobei diese zwei verschiedenen Ringglieder des Piperidin- oder Pyrrolidinrings substituiert,

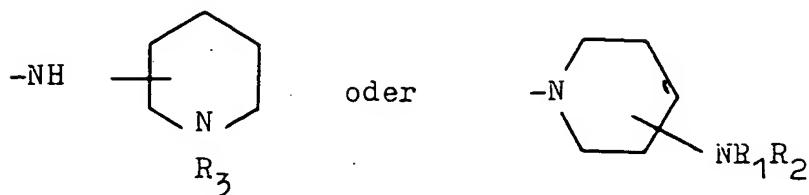
(c) R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl-, Acyl- oder Arylgruppe oder in der Formel II oder IIIb die Reste R_1 und R_2 zusammen den Diacylrest einer Dicarbonsäure bilden oder die Reste R_1 und R_2 einen solchen zweiseitigen Rest bilden, daß $R_1 R_2 \text{NH}$ ein sekundäres cyclisches Amin mit 5 bis 7 Ringatomen ist,

(d) R_2 die oben in Verbindung mit R_1 angegebene Bedeutung hat oder ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkyl- oder Acylgruppe ist und

(e) R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aralkylgruppe oder eine durch eine heterooyclische Gruppe substituierte Alkylgruppe oder eine aliphatische Kette ist, die den Ringstickstoff mit einem anderen Ringglied des Rings in der Formel IIIa verbindet.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 dadurch ge-

kenntzeichnet, daß X ein Chloratom, Z ein Wasserstoffatom und R eine Gruppe der Formel



ist, worin die Reste R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoffatome u./od. Niedrigalkylgruppen sind.

3. 3- p -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido-7-1-äthyl-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

4. 1-Benzyl-4-(p- p -chlor-4-chinolylamino)-benzamido)-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

5. 1- p -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-4-dimethylaminopiperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

6. 4-Benzamido-1- p -(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

7. 1- p -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-4-(N-propionanilido)-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

8. 4- p -(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido-7-1-(2-indol-3-yläthyl)-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

9. 4-p-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-methyl-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

10. 4-(p-7-Chlor-4-chinolylamino7-benzamido)-1-phenäthyl-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

11. 4-4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-2.2.6.6-tetramethylpiperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

12. 3-4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-chinuclidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

13. 1-Butyl-4-2-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

14. 1-4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl7-4-diäthylamino-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

15. 3-2-Chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-äthylpiperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

16. 1-Butyl-4-2-chlor-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

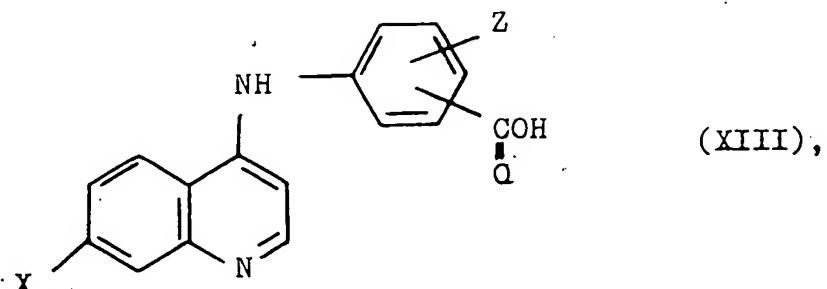
17. 3-3-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzamido7-1-äthyl-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.

18. 1-(4-7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl)-4-phthalimido-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.
19. 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(2-diäthylaminoäthyl)-benzamid oder ein Säureadditionssalz desselben.
20. 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(2-4-morpholino-7-äthyl)-benzamid oder ein Säureadditionssalz desselben.
21. 4-Amino-1-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.
22. 1-4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-3-dimethylamino-pyrrolidin oder ein Säureadditionssalz desselben.
23. 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-diäthylamino-4-pentyl)-benzamid oder ein Säureadditionssalz desselben.
24. 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-äthyl-4-piperidyl)-benzamid oder ein Säureadditionssalz desselben.
25. 3-Dimethylamino-1-4-(7-chlor-4-chinolylamino)-benzoyl-7-piperidin oder ein Säureadditionssalz desselben.
26. 4-(7-Chlor-4-chinolylamino)-N-(1-äthyl-3-piperidyl)-3-methoxybenzamid oder ein Säureadditionssalz desselben.

27. Pharmazeutische Zubereitung dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26 zusammen mit einem pharmakologisch verträglichen Träger enthält.

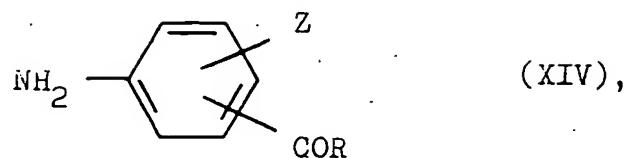
28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel RH, worin R die in Verbindung mit der Formel I definierte Bedeutung hat oder, sofern erforderlich oder gewünscht, eine entsprechende Verbindung mit einer Schutzgruppe oder eine entsprechende Verbindung mit einer aktivierten Aminogruppe, mit einer Verbindung der Formel (XIII)

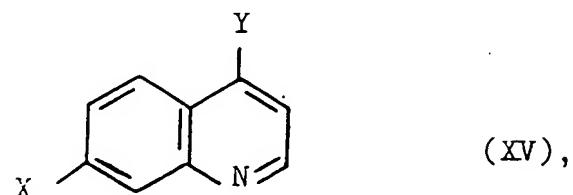


(worin X und Z die im Anspruch 1 definierte Bedeutung haben) oder einer entsprechenden Verbindung mit einer Schutzgruppe oder einem reaktionsfähigen Derivat der Verbindung der Formel (XIII) oder dessen entsprechende Verbindung mit einer Schutzgruppe, acyliert oder

(b) eine Verbindung der Formel XIV



(worin R und Z die im Anspruch 1 definierte Bedeutung haben) oder eine entsprechende Verbindung mit einer Schutzgruppe, mit einer Verbindung der Formel (XV)



(worin X die im Anspruch 1 definierte Bedeutung hat und Y ein Atom oder eine Gruppe ist, die durch den nukleophilen Angriff der Verbindung der Formel XIV verdrängbar ist) umgesetzt und, sofern erforderlich oder gewünscht, eine Schutzgruppe entfernt und, sofern gewünscht, die Verbindung der Formel I in Form der freien Base in die Form des Säureadditionssalzes einer Verbindung der Formel I bzw. das Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel I in die entsprechende freie Base umwandelt.

309837/1168